

# Helicobacter pylori, gastroezofagealni refluks in njegovi zapleti

## Helicobacter pylori, gastroesophageal reflux and its complications

Eva Mihajlović Mislej\*, Manfred Mervic

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 25–31

**Ključne besede:** *Helicobacter pylori*, eradikacija, gastroezofagealna refluksna bolezen, adenokarcinom požiralnika

**Key words:** *Helicobacter pylori*, eradication, gastroesophageal reflux disease, esophageal adenocarcinoma

### IZVLEČEK

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) je gram negativna mikroaerofilna bakterija. Okužba z njo je ena najpogostejših v svetu. Vsaka nezdravljena okužba s *H. pylori* vodi v kronični gastritis. Vsak bolnik, ki je okužen, potrebuje zdravljenje.

Zanimiva je povezava *H. pylori* z gastroezofagealno refluksno boleznijo, Barrettovim požiralnikom in adenokarcinomom požiralnika. Raziskave iz tega področja se izvajajo že več kot 20 let. Prevalenca okužbe s *H. pylori* v razvitih državah se znižuje, medtem, ko prevalenca Barrettovega požiralnika in adenokarcinoma požiralnika narašča.

V preglednem članku smo predstavili kratek pregled literature in predstavili raziskave, ki poskušajo potrditi oz ovreči negativno vzročno korelacijo med okužbo s *H. pylori*, gastroezofagealno refluksno boleznijo (GERB), BE in adenokarcinomom požiralnika.

### ABSTRACT

*Helicobacter pylori* is a Gram-negative microaerophilic bacteria. It represents the most common human infection worldwide. Every untreated infection leads to chronic gastritis. Every patient infected with *H. pylori* requires treatment.

For more than 20 years researchers are trying to develop a connection between *H. pylori* infection, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. The prevalence of *H. pylori* infection has been decreasing in developed countries, with an increasing prevalence of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma at the same time. The aim of our article is to do a short review of some of the studies which are either trying to confirm the negative correlation between an infection with *H. pylori*, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma or refute it.

\*Eva Mihajlović Mislej, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: eva.mihajlovic@gmail.com

## UVOD

Odkritje bakterije *H. pylori* je eden večjih dosežkov v zgodovini moderne gastroenterologije, saj je vodilo do temeljnih sprememb pri zdravljenju peptične ulkusne bolezni želodca in dvanajstnika in razumevanju patogeneze premalignih in malignih lezij želodca.

Poleg jasne, dokazane povezave med okužbo z bakterijo in boleznimi želodca, so znanstveniki leta 1994 bakterijo pričeli povezovati z drugimi, sistemskimi manifestacijami s področja nevrologije, dermatologije, hematologije, oftalmologije, kardiovaskularnih bolezni, metabolnih bolezni, bolezni hepatobiliarnega trakta in alergijskih bolezni (1).

Že več kot 20 let se izvajajo raziskave iz področja povezave okužbe z bakterijo *H. pylori*, gastroezofagealno refluksno bolezi (GERB), razvojem Barrettovega požiralnika (BE) in adenokarcinomom požiralnika. To področje je predmet številnih raziskav, saj se poleg sekvence GERB→BE→displazija→adenokarcinom požiralnika in bakterije *H. pylori*, ki se vpleta v vsakega od teh stopenj, uvarjajo še s potencialnim vplivom mikrobiote, metabolomike in ekstragastrintestinalnih manifestacij okužbe s *H. pylori* na razvoj BE in progresijo v adenokarcinom.

## MIKROBIOLOŠKE ZNAČILNOSTI BAKTERIJE

*H. pylori* je gram negativna mikroaerofilna bakterija, ki v dolžino meri 2–4 µm in 0,5–1 µm v širino. Lahko je upognjene, spiralno zavite, paličaste ali kokoidne oblike in ima 2–6 unipolarnih bičkov, ki v dolžino merijo 3 µm. Poznamo več kot 20 bakterijskih vrst iz rodu *Helicobacter*, ki jih delimo na želodčne, kamor spada tudi bakterija *H. pylori* in enterohepatične (2, 3).

## EPIDEMIOLOGIJA

Okužba z bakterijo *H. pylori* je ena najpogostejših okužb v svetu (4). Različni sevi *H. pylori* se med seboj genetsko razlikujejo. Opazimo lahko povezavo

med geografsko porazdelitvijo genetsko sorodnih sevov bakterije in genetsko raznolikostjo človeških ras, kar kaže na koevolucijo bakterije s človekom. Prevalenca okužbe je močno povezana s socialno-ekonomskimi pogoji in je višja v ruralnih področjih sveta oz. v državah v razvoju, kjer je delež okuženih višji od 80 % in nižja v razvitih državah, kjer je delež okuženih 20–50 % (2, 3, 5).

Okužba s *H. pylori* se prenaša s človeškim kontaktom, do okužbe običajno pride v zgodnjem otroštvu. V razvitih državah se otrok največkrat okuži od primarnega skrbnika, medtem, ko v državah v razvoju pogosto pride do okužbe prek otrok izven družine (5). Mehanizma prenosa bakterije ne poznamo popolnoma, vendar predvidevamo, da so poti prenosa: oralno-oralni (prenos s slino), gastro-oralni (prenos z izbruhanino) in fekalno-oralni (prenos z blatom) (3, 6).

## PATOGENEZA

Bakterija *H. pylori* ima številne prilagoditvene mehanizme, ki ji omogočajo kolonizacijo želodčne sluznice in nastanek kroničnega gastritisa. Najpomembnejši virulenčni dejavniki bakterije so bički, proteaze, ureaza, adhezini, toksina VacA (*angl.* vacuolating toxin-A) in CagA (*angl.* cytotoxin-associated antigen) ter protein OipA (*angl.* outer inflammatory protein) (slika 1) (7). V fazi kolonizacije so pomembni predvsem bički, s pomočjo katerih bakterije usmerjeno plavajo v globino želodčne sluznice proti višjemu pH, proteaze, ki razgrajujejo mucin in ureaza, ki omogoča preživetje v kislem okolju. Le-ta pretvarja ureo v amonijak in tako zvišuje pH v okolici bakterij (2). S pomočjo adhezijskih molekul, kot je BabA (*angl.* blood group antigen-binding adhesin), se bakterije pritrdijo na membrano epiteljskih celic. CagA povzroči reorganizacijo citoskeleta v epiteljskih celicah in s tem morfološke spremembe v celici. Poleg tega preko drugih receptorskih in signalnih molekul povzroča spremenjeno razmnoževanje in razpad tesnih stikov med epiteljskimi celicami, s čimer se inducira pro-inflamatorni in mitogeni učinek. Povezujejo ga s peptično razjedo in rakom želodca (6). Gen za toksin *cagA* je prisoten pri 50–70 % sevov *H.*

*pylori* in je del patogenetskega otoka skupaj z genom za sekretorni mehanizem T4SS (*angl.* type four secretion system), ki omogoči prenos CagA v epitelijsko celico (2, 8). VacA povzroča vakuolizacijo, povečano selektivno prepustnost celične membrane ter mitohondrijsko okvaro, ki vodi v celično apoptozo (7, 8). OipA izražen skupaj s CagA povezujejo s povečano sekrecijo vnetnih citokinov in s tem večjim vnetnim odzivom (9). Pomembno vlogo pri vnetnem odzivu človeškega telesa na bakterijo igra lipopolisaharid (LPS) bakterije, ki ga prepoznajo toll-like receptorji (TLR) epiteljskih celic. Zaradi mimikrije s človeškim antigenom Lewis krvne skupine, se izogne prepoznavi imunskega sistema (7).

Vsaka nezdravljena okužba s *H. pylori* vodi v kronični gastritis. Glede na lokalizacijo kolonizacije želodca ločimo: antralni predominantni gastritis, ki v 20 % vodi v nastanek duodenalne razjede; najredkejši korpusno predominantni gastritis, ki v 10 % vodi v želodčno razjedo, v 2 % v želodčnega raka ter v < 1 % v MALT (*angl.* mucosa-associated lymphoid tissue)

limfom ter najpogostejši pangastritis, ki je večinoma asimptomatski, v manj kot 1 % pa lahko povzroči razvoj MALT limfoma (7).

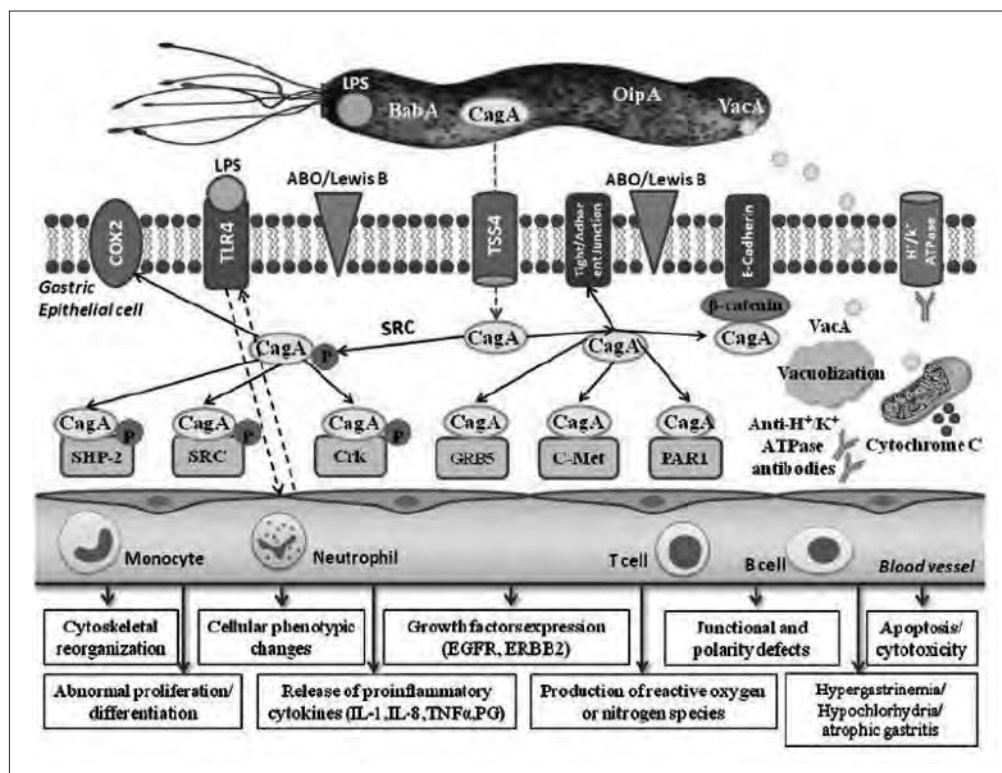
## METODE ZA DIAGNOSTICIRANJE OKUŽBE S *H. PYLORI*

Priporoča se, da bolniki, ki jih testiramo za okužbo vsaj 7–14 dni pred testiranjem ne jemljejo ZPČ in vsaj mesec dni ne antibiotikov. H2 antagonistov na teste ne vplivajo (4, 10).

Okužbo lahko dokažemo z indirektnimi ali direktnimi testi. Slednji so invazivni, saj zahtevajo izvedbo endoskopije. Med indirektne teste prištevamo: urea dihalni test (UDT), monoklonski test za določanje *H. pylori* v blatu in serološke teste po metodi ELISA. Glede na zadnje smernice Maastricht/Florence V se najbolj priporoča uporaba UDT, saj je bil test poleg razmeroma visoke specifičnosti in senzitivnosti, uporabljen v največ raziskavah, ki so primerjale t.i. “test and treat” pristop zdravljenja okužbe s *H. pylori*. V kolikor UDT

ni izvedljiv, se priporoča monoklonski test za dokaz bakterije v blatu. Po lokalni validaciji seroloških testov lahko uporabljamo tudi te. Priporočajo se testi po metodi ELISA in ne ambulantni t.i. “hitri” testi iz polne krvi (4, 10).

Od direktnih testov, ki zahtevajo endoskopijo se lahko poslužimo hitrega ureaznega testa (HUT), histologije, mikrobiološke kulture in PCR. Kot prvi diagnostični test se priporoča HUT, ki



Slika 1. Prikaz patogeneze okužbe s *Helicobacter pylori* ter njenih virulenčnih dejavnikov (Povzeto po Conteduca V. in sod. *H. pylori* infection and gastric cancer: State of the art (Review). 2012)

ima dobro specifičnost in senzitivnost. Lažno negativen je lahko ob krvavitvi, ob jemanju ZPČ, po/ob jemanju antibiotikov, bizmutovih pripravkov, pri hudi atrofiji in metaplaziji. Če želimo poleg ocene okužbe s *H. pylori* oceniti še arhitekturne spremembe sluznice odvezamo biopsije po Sydneyskem protokolu (3x antrum želodca in 2x korpus želodca) za histopatološko preiskavo. V kolikor načrtujemo zdravljenje po shemi, ki vsebuje klaritromicin in je rezistenca v populaciji višja od 15 % moramo vselej izvesti testiranje na občutljivost bakterije na klaritromicin. To lahko naredimo s pomočjo kulture z antibiogramom oziroma s PCR. V kolikor se endoskopija izvede po enem neuspešnem zdravljenju je potreben odvzem vzorcev za mikrobiološko kulturo in določitev antibiograma (10).

UDT je test izbire za potrditev uspešnosti zdravljenja, vendar mora biti izveden 4–8 tednov po koncu eradicacije oz. jemanju kateregakoli antibiotika. Z ZPČ je potrebno prekiniti vsaj 14 dni pred UDT. Alternativa UDT je monoklonski test za dokaz bakterije v blatu, ki ga uporabimo kadar UDT ni dosegljiv (10).

## ZDRAVLJENJE OKUŽBE S *H. PYLORI*

Kot zdravljenje prve izbire se priporoča esomeprazol 2 x 40 mg, amoksicilin 2 x 1000 mg in klaritromicin 2 x 500 mg v trajanju 14 dni. Po prvem neuspehu se kot drugo shemo zdravljenja priporoča 14 dnevna terapija z esomeprazol 2 x 40 mg, amoksicilin 2 x 1000 mg, levofloksacin 500 mg. Alternativa prvemu in drugemu redu zdravljenja bi bila lahko štiriterdna terapija z bizmutom.

Po dveh neuspešnih poskusih zdravljenja je potrebno izvesti gastroskopijo za odvzem vzorcev želodčne sluznice za kulturo z antibiogramom (10). Antibiotike nato predpišemo glede na antibiogram.

Kot tretjo linijo zdravljenja se, če smo bolnika zdravili s priporočenim 1. in 2. redom terapije, lahko poslužimo 14-dnevne štiriterdne terapije s koloidnim bizmut citratom ali 10-dnevne terapije s Pylero (bizmutov

subcitrat 140 mg, metronidazol 125 mg, levofloksacin 125 mg na kapsulo). Poleg Pylere, ki jo predpišemo 4x3 kapsule dnevno predpišemo še esomeprazol 2 x 40 mg (4, 10).

Po treh neuspešnih poskusih izvajamo 14-dnevno zdravljenje, glede na antibiogram, ki je sestavljeno iz esomeprazola 2 x 40 mg, koloidnega bizmut citrata in dveh antibiotikov. Uporabimo lahko oksitetraciklin, amoksicilin in rifabutin (4, 10).

## POVEZAVA MED OKUŽBO S *H. PYLORI*, GERB, BARRETTOVIM POŽIRALNIKOM IN ADENOKARCINOMOM POŽIRALNIKA

Patogeneza GERB je kompleksna in multifaktorialna. Povezana je s kislostjo želodčne vsebine, motiliteto požiralnika, izgubo protektivne bariere požiralnika in zakasnjanim praznjenjem želodca. Stopnja vnetja pri GERB je primarno odvisna od nefunkcionalne protirefluksne bariere in slabega odstranjevanja refluksne vsebine iz požiralnika. *H. pylori* bi lahko pred nastankom GERB delovala protektivno, ker okužba vodi v nastanek atrofije želodčne sluznice in s tem v manjšo produkcijo želodčne kisline. Druga hipoteza je, da lahko okužba stimulira receptorje vagusa v fundusu in kardiji, poveča sekrecijo serumskega gastrina, kar poveča pritisk spodnjega ezofagealnega sfinktra, zmanjša izločanje želodčne kisline in refluksa želodčne vsebine (11).

Korpusno predominantna okužba s *H. pylori* naj bi zniževala sekrecijo želodčne kisline, saj zniža celokupno maso parietalnih celic, ki izločajo HCl, medtem ko antralno predominantna okužba poveča sekrecijo kisline zaradi negativne inhibicije preko D-celic antruma. Okužba uniči D-celice, ki izločajo somatostatin. Zaradi nižjih vrednosti somatostatina se izloča več gastrina in posledično več želodčne kisline. Samo moteno izločanje kisline je premalo, da bi povzročilo simptome GERB, potrebne so še druge, zgoraj omenjene komponente, ki sodelujejo v patofiziološkem mehanizmu nastanka GERB (12).

Barretov požiralnik (BE) je premaligno stanje, ki obolele predisponira k razvoju adenokarcinoma požiralnika. Zaradi patološkega stimulusa pride do nadomestitve normalnega, ploščatoceličnega epitelijskega požiralnika z metaplastičnim visokoprizmatskim epitelijem (13).

V zadnjem letu sta bili objavljeni dve veliki raziskavi (Wang et al., Eross et al.), ki sta potrdili negativno vzročno povezavo med okužbo s *H. pylori* in BE, predvsem pri okuženih s Cag-A pozitivnimi sevi (14, 15). Cag-A pozitivni sevi *H. pylori* so znan dejavnik tveganja za razvoj raka želodca z izjemo raka kardije. Infekcija s Cag-A pozitivnim sevom *H. pylori* naj bi zmanjšala izločanje kisline, tako zmanjšala pojavnost GERB in preko tega vplivala na razvoj BE (16). Raziskave iz tega področja so si večinoma nasprotujoče, predominantno govorijo v prid trditvi, da okužba s *H. pylori* niža pojavnost adenokarcinoma požiralnika, vendar pa številni avtorji temu nasprotujejo.

Wang et al. (14) je objavil raziskavo, kjer gre za enostavno združevanje podatkov (angl. pooled analysis) šestih raziskav primerov s kontrolami (angl. case-control study) zbranih v mednarodnem znanstvenem forumu BEACON (Barrett's and esophageal Adenocarcinoma Consortium). Zaključili so, da okužba s *H. pylori* močno negativno korelira z BE, kar je verjetno medirano preko zmanjšanja GERB pri okuženih, protektivni učinek glede na to raziskavo namreč izgine pri pacientih z GERB. V rezultatih navajajo 50 % manj možnosti za BE pri okuženih s *H. pylori*. Povezave med okuženimi in BE pri kontrolah z GERB niso dokazali, kar dokazuje predpostavko, da naj bi bila povezava med okužbo s *H. pylori* in BE medirana preko GERB. Bolj virulentni sevi bakterije naj bi še dodatno varovali pred razvojem BE. Okužba z bakterijo *H. pylori* naj bi znižala pojavnost GERB, vendar, kadar pacient že ima GERB, okužba s *H. pylori* ne predstavlja zaščite pred razvojem BE (14, 17). Wang et al (14) v svoji študiji predpostavlja, da je zato, ker je BE znan prekurzor adenokarcinoma požiralnika in ker je *H. pylori* negativno vzročno povezan z BE, mogoče pričakovati tudi negativno vzročno povezavo med BE in adenokarcinomom požiralnika (14).

Rezultati metaanalize Eross et al (15), v katero so vključili 72 raziskav (84717 primerov BE in 390749 kontrol), potrjujejo negativno vzročno povezanost med okužbo s *H. pylori* in BE, izračunano tveganje za BE je manjše pri Cag-A pozitivnih sevi. Manjše tveganje so direktno povezali tudi z dolžino Barrettovega požiralnika in stopnjo displazije, s statistično značilnim nižjim tveganjem pri dolgem BE. Pri kratkem BE rezultati sicer niso bili statistično značilni, je pa manjše tveganje zelo verjetno. Trdijo tudi, da je zmanjšanje tveganja za BE nepovezano z geografskimi značilnostmi populacije.

Proti rezultatom zgoraj omenjenih odmevnih raziskav govorijo številne. Pregled literature skupine Polyzos et al (18) izpostavi dejstvo, da so rezultati dosedanjih epidemioloških raziskav neprepričljivi, saj nekatere govorijo v prid negativne vzročne povezanosti med *H. pylori* in adenokarcinomom požiralnika, druge pa povezanosti ne ugotavljajo, medtem ko metaanalize večinoma govorijo v prid negativni vzročni povezanosti. To so pripisali neupoštevanju številnih faktorjev v izvornih člankih, ki se verjetno vpletajo v patogenezo nastanka adenokarcinoma požiralnika (18).

Za sekvenco dogodkov GERB→BE→displazija→adenokarcinom in vpletenost *H. pylori* v vsakega od korakov obstajajo dokazi, vsaj v nekaterih subpopulacijah (19). Polyzos et al (18) omeni, da je vpliv *H. pylori* na BE je odvisen tudi od geografske porazdeljenosti, kar je v nasprotju z raziskavo Eross et al (15). Pri tem izpostavijo številne študije. Najbolj izstopa raziskava Lee et al (20), ki je leta 2013 objavil študijo malezijske populacije, kjer je prevalenca okužbe s *H. pylori* izredno nizka, prav tako je nizek odstotek ljudi z GERB, BE in rakom distalnega požiralnika, kar ovrže hipotezo, da okužba s *H. pylori* deluje zaščitno pred zgoraj naštetimi stanji, temveč govori v prid temu, da odsotnost *H. pylori* ščiti pred nastankom zgoraj naštetih stanj (20).

Polyzos et al (18) v svoji raziskavi omeni tudi vpliv mikrobiote in metabolomike na patogenezo BE in adenokarcinoma požiralnika. Pomemben argument avtorjev je gastrin, katerega izločanje inducira *H.*

*pylori*. Gastrin je onkogeni rastni faktor, ki prispeva h karcinogenezi požiralnika, želodca in kolona ter je pomemben vzročni faktor pri neoplastični progresiji BE. Gastrin preko različnih mediatorjev (JAK2, NF-kappaB, Bcl-2, survinin) deluje antiapoptotično v celicah BE. Preko aktivacije NF-kappaB, ki je transkripcijski regulator inflamatornih genov, kot je npr COX-2, ki regulira rast in proliferacijo gastrointestinalnih rakov. Preko indukcije NF-kappaB in COX-2 v epitelnih celicah požiralnika pripomore k vnetju, ki je povezano z BE in s tumorogenezo požiralnika. Tako po kolonizaciji požiralnika lahko večja vnetje in incidenca BE in adenokarcinoma požiralnika (18, 19).

Inzulinska rezistenca, glavna komponenta metabolnega sindroma je povezana z GERB, BE in adenokarcinomom požiralnika (21). *H. pylori* povezujejo z nastankom inzulinske rezistence, zato bi lahko metabolni sindrom sprožen s *H. pylori* vplival na nastanek GERB, BE in adenokarcinoma požiralnika (18, 22). Adiponektin je protein s funkcijo hormona, ki ga izločajo adipociti. Raziskave kažejo, da so nizke serumske vrednosti adiponektina povezane s progresijo BE. Eksperimentalno adiponektin inducira protitumorski učinek celic Barrettovega požiralnika in prepreči signaliziranje rastnih faktorjev. Zdravljenje okužbe *H. pylori* vodi do povišanja serumskih vrednosti adiponektina, kar bi lahko delovalo protektivno pred progresijo BE v adenokarcinom (18, 23, 24).

## ZAKLJUČEK

Če povzamemo, lahko vidimo, da so na eni strani pomembne, novejša raziskava, ki govorijo v prid negativni vzročni povezavi med *H. pylori*, GERB, BE in progresiji v adenokarcinom in avtorji, ki jim nasprotujejo. Zullo et al (25) se glede na dokaze o negativni vzročni povezanosti hamletovsko vpraša: "Eradicirati ali ne eradicirati?". Zanesljivih dokazov, zaradi katerih bi prenehali z eradicacijo *H. pylori* pri pacientih z refluksno simptomatiko in/ali BE nimamo, zato glede na Maastricht/Florence V smernice zdravimo vse okužene paciente (17, 25, 10).

V prihodnje lahko pričakujemo številne raziskave, ki bodo poskusile raziskati trenutno eno bolj kontroverznih tem povezanih s *H. pylori*, ki se ne vpleta samo v nastanek bolezni požiralnika, temveč preide tudi na področje metabolomike, mikrobiote in ekstragastrointestinalnih bolezni povezanih z okužbo s *H. pylori*.

## Literatura

1. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol* 2018; 24(29): 3204–3221.
2. Jeruc J. Helicobacter pylori in z njim povezane bolezni. *Med Razgl.* 2010; 49: 433–43.
3. Mihajlović Mislje E, Nemanič T, Plut S. Diagnostične metode za odkrivanje okužbe z bakterijo H. pylori. *Gastroenterolog.* 2016; 2:5–10.
4. Tepeš B., štabuc B. Priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori. *Zdrav Vestn.* 2011; 80(6): 47–56.
5. Vale FF, Vitor JMB. Transmission pathway of Helicobacter pylori: Does food play a role in rural and urban areas? *Int J Food Microbiol.* 2010; 138: 1–12.
6. Oppong P, Majumdar D, Atherton J et al. Helicobacter pylori infection and peptic ulcers. *Medicine.* 2015; 43(4): 215–22.
7. Conteduca, V., Sansonno, D., Lauletta, G., Russi, S., Ingravallo, G., Dammacco, F. H. pylori infection and gastric cancer: State of the art (Review). *International Journal of Oncology* 42.1 (2013): 5–18.
8. Wen S, Moss SF. Helicobacter pylori virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Letters.* 2009;282(1):1–8.
9. Kudo T, Nurgalieva ZZ, Conner ME, Crawford S, Odenbreit S, Haas R, et al. Correlation between Helicobacter pylori OipA Protein Expression and oipA Gene Switch Status. *Journal of Clinical Microbiology.* 2004;42(5):2279–81.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers eJ, Axon At, et al. european Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht v/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan;66(1):6–30.
11. Liu L, Gao H, Wang H, Zhu K, Yu W, Zhang Y et al. Comparison of Esophageal Function Tests to Investigate the Effect of Helicobacter pylori Infection on Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Med Sci Monit.* 2018;24: 4791–4797.
12. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018; 154:277–288.
13. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM et al. Endoscopic management of Barrett’s esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017;49.
14. Wang Z, Shaheen NJ, Whiteman DC, Anderson LA, Vaughan TL, Corley DA et al. Helicobacter pylori infection is associated with reduced risk of Barrett’s esophagus: An analysis of the Barrett’s and esophageal adenocarcinoma consortium. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: 1148–1155.
15. Eross B, Farkas N, Vincze A, Tinusz B, Szapary L, Garami A et al. Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett’s esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter.* 2018; 23: 1–14.
16. Runge TM, Abrams JA, Shaheen N. Epidemiology of Barrett’s esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44:203–31.
17. Kountouras J, Doulberis M, Polyzos SA, Zeglinas C, Vardaka E, Kountouras C et al. Correspondence-Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux disease – Barrett’s esophagus – Esophageal adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol.* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0214-5> (28. 10. 2018)
18. Polyzos SA, Zeglinas C, Artemaki F, Doulberis M, Kazakos E, Katsinelos P et al. Helicobacter pylori infection and esophageal adenocarcinoma: a review and a personal view. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31(1): 8–13.
19. Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C, Polyzos SA, Giartza-Taxidou E, Vardaka E et al. Helicobacter pylori infection might contribute to esophageal adenocarcinoma progress in subpopulations with gastroesophageal reflux disease and Barrett’s esophagus. *Helicobacter.* 2012; 17(5):402–3.
20. Lee YY, Mahendra Raj S, Graham DY. Helicobacter pylori infection—a boon or a bane: lessons from studies in a low-prevalence population. *Helicobacter.* 2013 Oct; 18(5):338–46.
21. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter.* 2011 Apr; 16(2):79–88.
22. Kountouras J, Polyzos SA, Zeglinas C, Tzathas C, Nikolaidis N, Vardaka E et al. Helicobacter pylori-related metabolic syndrome as predictor of progression to esophageal carcinoma in a subpopulation-based Barrett’s esophagus cohort. *Gastrointest Endosc.* 2017 Feb; 85(2):462–463.
23. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Pyrrou N, Tantsi N. Helicobacter pylori infection and serum adiponectin. *Helicobacter.* 2013; 18(4): 321–322.
24. Ando T, Ishikawa T, Takagi T, et al. Impact of Helicobacter pylori eradication on circulating adiponectin in humans. *Helicobacter.* 2013;18:158–64.
25. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Manta R, Romiti A, Gatta L. Helicobacter pylori infection and gastroesophageal cancer: unveiling a hamletic dilemma. *Ann Gastroenterol.* 2014;27: 291–293